

(51)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Int. Cl.:

C 08 b, 19/00

A 61 k, 27/00

A 61 l, 13/00

Deutsche Kl.:

39 b1, 19/00

30 h, 2/36

30 i, 3

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2 260 536

Aktenzeichen: P 22 60 536.3-42

Anmeldetag: 11. Dezember 1972

Offenlegungstag: 4. Juli 1974

Ausstellungsriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: —

(33)

Land: —

(31)

Aktenzeichen: —

(54)

Bezeichnung: Neue Silber-Cycloheptaamylose-Einschlußverbindung, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Fa. H. Trommsdorff, 5100 Aachen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt: Antrag auf Nichtnennung

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2 260 536

Patentanwälte Liesegang, Lieck

Telefon (0811) 225300
Telegramme patemus münchen
Postcheck München 39418
Bank Reuschel & Co München 830820

Dr.-Ing. Roland Liesegang
Dipl.-Ing. Hans-Peter Lieck

P 2260 536.3 - 42

2260536

FA. H. TROMMSDORFF

Unser Zeichen P 035 03

Neue Silber - Cycloheptaamyllose - Einschluß-
verbindung, Verfahren zu deren Herstellung und
ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft eine neue Silber-Cycloheptaamyllose-Einschlußverbindung, welche sich als keimtötendes Arzneimittel verwenden läßt, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung aus den sog. SCHARDINGER-Dextrinen und Silbersalzen.

Als Folge der Untersuchungen über die Konstitution der SCHARDINGER Dextrine (FREUDENBERG, K. Naturwiss. 27, 850 (1939)) konnte der Beweis erbracht werden, daß die cyclischen Dextrine mit 6, 7 und 8 Glukoseresten "Einschlußverbindungen" (FREUDENBERG K. und CRAMER F. Chem. Ber. 83, 296 (1950)) zu bilden vermögen. Die Verbindungen zeigen konstante Molverhältnisse, wobei für die Verbindungsbildung die Größe des Gastmoleküls entscheidend ist. Die SCHARDINGER Dextrine sind cyclische Glucane, α -Dextrin hat 6, β -Dextrin 7 und γ -Dextrin 8 Ringglieder und es sind in ihrem Inneren Hohlräume vorhanden, in die Fremdmoleküle eingelagert werden können.

Best Available Copy

Das Cyclodextrin wirkt hier nur durch seine räumliche Gestalt, nicht durch funktionelle Gruppen und es können nur solche Reaktionspartner abgedeckt werden, die in den Hohlraum hineinpassen. So zeigen sich hier auffallende Parallelen zu den Schlüssel-Schloß-Beziehungen biochemischer Vorgänge (CRAMER F. Angew. Chem. 5, 136 (1952)).

Es ist ebenfalls bekannt, daß metallisches Silber und gewisse wasserlösliche Silbersalze unter gewissen Bedingungen wirksame keimtötende Mittel sind. (STANFORD W. The Journal of Trauma 5, 377 (1969)). (DRP 105866; vgl. DRPP 118353 u. 118496, DRPP 88121 u. 82951, DRP 141967; DRP 146792, DRP 739511).

So wurde beispielsweise vorgeschlagen, Wasser für Trinkzwecke durch Verwendung einer kleinen Menge kolloidalen Silbers zu sterilisieren. In beschränktem Ausmaß wird auch starke wässrige Silbernitratlösung verwendet, wenn die Berührung mit der menschlichen Haut vermieden werden kann, und die Entwicklung einer dunklen Färbung nicht nachteilig ist.

Kolloidales Silber wird auch als keimtötendes Arzneimittel für die Nasalgänge und die damit in Verbindung stehenden Gänge verwendet. Ebenso für Wunddesinfektion und bei Verbrennungen aller Schweregrade. Silbernitrat als "Höllenstein" ist allgemein bekannt.

Die Verwendung wasserlöslicher Silbersalze blieb bisher beschränkt und zwar wegen der Tatsache, daß bei Verwendung konzentrierter Lösungen die Haut derart stark gereizt wird, daß diese Lösungen im allgemeinen als Arzneimittel zu betrachten sind. Deswegen fiel die Verwendung insbesondere von Silbernitratlösungen bald in Ungnade.

1968 belebte MOYER (MOYER C. und MONAFO W. Ann. N.Y. Acad. Sci 150, 937 (1968)) das Interesse an der Anwendung wieder, indem er über gute Resultate mit einer verdünnten 0,5%igen Silbernitratlösung bei Brandwunden berichtete. Diese Therapie ist

heute fast in der ganzen Welt verbreitet, obwohl bei ihrer Anwendung viele Nachteile auftreten.

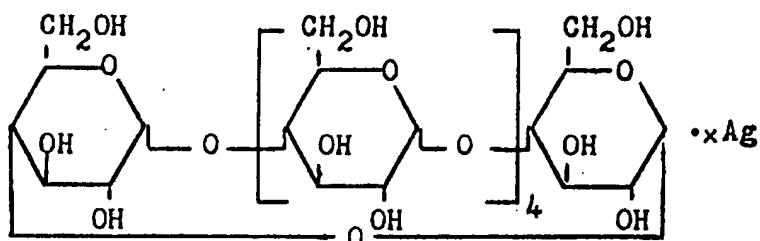
Die Methode, Brandwunden mit Silbernitrat zu behandeln, hat mehrere Nachteile. An erster Stelle muß der verbrannte Körperteil ständig in Silbernitratlösung getaucht gehalten werden, eine Maßnahme, die sowohl für den Patienten als auch für den Arzt und das Pflegepersonal sehr umständlich ist (WITHERS J. Hawaii Med. J. 4, 298 (1968)). Die Lösung befleckt alles, womit sie in Berührung kommt. Obwohl einige Flecken auf Kleidern und Wäsche durch Bleichen herauszubekommen sind, beschädigt das Silbernitrat ständig alle Metallteile und den Fußboden. Der Patient fühlt sich ständig belästigt wegen des nassen Verbandes, der auf die Körperoberfläche appliziert wird.

Als Folge langdauernder Silberbehandlung kann Argyrie auftreten. Sie beruht auf einer Ablagerung von AgCl und Ag₂S im Bindegewebe, das dadurch besonders an den Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind, dunkle Färbung annimmt. HEUBNER (Kolloid. Z. 89, 110 (1939); C. II 2049, 1940) konnte nachweisen, daß diese Erscheinung durch Reaktion von Silber-Ionen mit den Chloriden des Gewebes oder den Mercapto-Gruppen im Eiweiß hervorgerufen wird.

Ein anderes Problem im Zusammenhang mit der Silbernitrat-Therapie ist das Auftreten von Hyponaträmie und Hypochloraemie. Die Chlor-Ionen verbinden sich im Exudat mit dem Silber. Auch die Methämoglobinämie ist mit der Silbernitrat-Therapie verbunden. Sie entsteht durch Reduktion von Nitrat zu Nitrit.

Es wurde nun gefunden, daß man auf einfache Weise eine bislang nicht bekannte Einschlußverbindung aus der β-Cycloheptaamylose und Silbersalz erhalten kann, welche die oben beschriebenen Nachteile nicht besitzt.

Gegenstand der Erfindung ist Silbercycloheptaamylose der Formel



worin $x \cdot 0,10 - 0,3$ bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Silbercycloheptaamylose der Formel
 $(C_6H_{10}O_5)_7 \cdot 0,2\text{Ag}$.

Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten Silbercycloheptaamylose. Das Verfahren besteht darin, daß man β -Cycloheptaamylose, innerer Durchmesser zwischen 6 - 9 Å unter Erwärmung in einem Amin auflöst und die entstandene Lösung mit Silbersalz in molaren Überschuß versetzt, anschließend mit Äthanol verdünnt und kristallisiert läßt, anschließend filtriert, die Kristalle mit Aceton mehrmals wäscht und trocknet.

In der obigen Formel I bedeutet $x \cdot 0,1 - 0,3$, vorzugsweise $0,12 - 0,25$, sehr bevorzugt $0,15 - 0,2$ und am meisten bevorzugt $0,17$. Bedeutet x in der obigen Formel $0,17$, so besitzt die erfindungsgemäße Silbercycloheptaamylose die Formel $(C_6H_{10}O_5)_7 \cdot 0,2\text{Ag}$.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist β -Cycloheptaamylose mit einem inneren Durchmesser von 6 - 9 Å unter Erwärmen in einem Amin gelöst. Als Amin kann man dabei Alcylo-, Dialcylo-, Cycloalcylo- und Monoalcyloamine verwenden. Besonders bevorzugt sind Monoalcyloamine wie Monoäthanolamin. Man kann auch ungesättigte Amine wie beispielsweise Alylamin und Dialyamin bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einsetzen.

Beim Lösen der Cycloheptaamylose in dem Amin kann ein Erwärmen erforderlich sein. Zu der Lösung fügt man dann ein Silbersalz in molarem Überschuß. Als Silbersalz kann man Silbernitrat, Silberacetat, Silberoxalat und Silbertartrat verwenden. Das bevorzugte Silbersalz ist jedoch Silbernitrat. Die Reaktionsmischung wird dann mit einem Alkohol, vorzugsweise mit Äthanol verdünnt und stehen gelassen. Dabei fallen Kristalle aus. Man kann die Reaktionsmischung gegebenenfalls auch abkühlen oder längere Zeit im Eisschrank aufbewahren. Die ausgefallenen Kristalle werden gewaschen und getrocknet.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es von besonderem Vorteil, daß das erhaltene Produkt offenbar Silberamin, eine Komplexverbindung aus dem Amin und dem Silbersalz, enthält, wobei mindestens 3 Mol des Amins je einem Silberatom des Silbersalzes entsprechen, und daß das erhaltene Produkt durch Cycloheptaamylose gegen Oxydation und Zersetzung als Einschlußverbindung ausreichend geschützt ist und eine keimtötende Wirkung aufweist, welche vielfach größer als diejenige von Phenol ist. Die hieraus hergestellten wässrigen Lösungen sind während längerer Zeit beständig, selbst wenn sie dem Licht ausgesetzt sind. Gegenstände und lebende Gewebe werden hierdurch praktisch nicht befleckt. Das Produkt ist nicht toxisch.

Die neue Silber-Cycloheptaamylose-Einschlußverbindung ist eine pharmakologisch interessante Verbindung. Sie eignet sich besonders zur Behandlung von Verbrennungen, infizierten Wunden, Augen-, Nasen-, Rachen- sowie Magen- und Darminfektionen und zur lokalen Behandlung von Schleimhautentzündungen. Sie kann oral in Form von Dragées, Tabletten, Kapseln, Lösungen angewendet werden. Sie kann auch in Form von Salben, Pudern, Sprays, Inhalationsmitteln und Tinkturen vorliegen.

Beispiel I

51 g β -Cycloheptaamylose werden in 100 ml Monoalkyloamin unter Erwärmen auf 80°C gelöst. Nach Abkühlen auf 35°C werden 10 g Silbernitrat hinzugefügt und bis zur voll-

409827 / 0870

Best Available Copy

ständigen Lösung geschüttelt. Es erfolgt eine Autoerwärmung, die Reaktion ist exotherm. Zu der klaren Lösung werden 100 ml Äthanol 96% welche vorher auf 35°C erwärmt wurden, portionsweise zugesetzt. Mit 100 ml Äthanol ist das Reaktionsgemisch ausreichend gesättigt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und im Kühlschrank zur Kristallisierung während 3 Tage belassen. Nach Ablauf dieser Zeit entsteht eine zu Brei erstarrte Kristallmasse, die durch einen Büchner-Filter von Flüssigkeit befreit wird. Die entstandenen Kristalle werden mit kaltem Aceton solange gewaschen, bis sie frei von anhaftendem Silber und Alkyloamin sind. Die Trocknung erfolgt im Exsiccator über Calciumchlorid. Man erhält ein weiß-graues kristallines Pulver, Fp. 290°C - 300°C unter Zersetzung, $\text{Ex}^{\text{20}} \text{D}$ + 160°C Wasser.

Beispiel 2

Das Beispiel 1 wird wiederholt. Als Silbersalz wird jedoch Silberlactat eingesetzt. Es wird kein Äthanol verwendet und das eingesetzte Silberlactat wird in 100 ml Wasser aufgelöst und zum Reaktionsgemisch - β -Cycloheptaamyllose und Monoalkyloamin zugegeben. Man erhält das gleiche Produkt wie im Beispiel 1.

Beispiel 3

Das Beispiel 1 wird wiederholt. Als Silbersalz wird jedoch Silbertartrat eingesetzt. Es wird kein Äthanol verwendet und das eingesetzte Silbertartrat wird in 100 ml Wasser aufgelöst und zum Reaktionsgemisch - β -Cycloheptaamyllose und Monoalkyloamin zugegeben. Man erhält das gleiche Produkt wie in Beispiel 1.

Patentansprüche:

409827 / 0870

Best Available Copy

2260536

Patentanwälte Liesegang, Lieck

Telefon (0811) 225300
Telegramme patenmus München
Postcheck München 39418
Bank Reuschel & Co München 830820

Dr.-Ing. Roland Liesegang
Dipl.-Ing. Hans-Peter Lieck

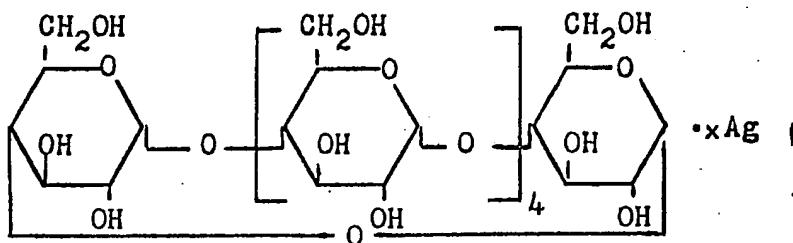
- 7 -

FA. H. TROMMSDORFF

Unser Zeichen P 035 03

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Silbercycloheptaamylose der Formel



wobei $x \cdot 0,10 - 0,3$ bedeutet.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin $x \cdot 0,17$ bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung der neuen Silbercycloheptaamylose-Einschlußverbindung
gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Cycloheptaamylose, innerer Durchmesser zwischen 6 - 9 Å, unter Erwärmen in Amin auflöst und die entstandene Lösung mit Silbersalz in molaren Überschuß versetzt, anschließend

409827 / 0870

Best Available Copy

mit Äthanol verdünnt und kristallisiert läßt, anschließend filtriert, die Kristalle mit Aceton mehrmals wäscht und trocknet.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Silbersalz Silbernitrat, Silberlactat oder Silbertartrat verwendet.
5. Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Amin ein Monoalkyloamin verwendet.
6. Produkt, erhältlich nach Anspruch 3, 4 oder 5.
7. Verwendung der Verbindung von Anspruch 1 ^{oder 2} zusammen mit üblichen Hilfsmitteln und Trägerstoffen als Pharmazeutikum.

Best Available Copy

409827/0870